

抗アポトーシス因子Stanniocalcin-1を標的とした 新たな肺がん治療法に関する基礎的研究

著者	阿部 皓太郎
号	89
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3978号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00129393

氏名	あべ こうたろう 阿部 皓太郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	2020年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	抗アポトーシス因子 Stanniocalcin-1 を標的とした新たな肺がん治療法に関する基礎的研究
論文審査委員	主査 教授 岡田 克典 教授 香取 幸夫 教授 仁尾 正記

論文内容要旨

肺がんは、わが国におけるがん死亡数全体の約 20%を占めており、予後不良ながんの一つである。肺がんは早期発見であれば外科的治療が可能であるが、進行期では薬物療法や放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われる。近年は、従来の化学療法に加え、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の開発が進み、進行期肺がん患者の予後を大きく改善させる治療法として期待されている。一方で、治療における分子標的が明らかではない肺がんも多く、大きな課題となっている。

スタニオカルシン 1 (Stanniocalcin-1: STC-1) は、硬骨魚類の腎臓のスタニウス小体からカルシウム・リン恒常性維持ホルモンとして発見された。様々な細胞のミトコンドリアの代謝作用に影響し、アポトーシス抵抗性を付与すること、一部の悪性腫瘍では発現が亢進していることが分かっている。本研究では、STC-1 を標的とした肺がんの新たな自殺遺伝子療法について検討した。

肺がん細胞株 8 種類中 5 種類に STC-1 の発現を認め、その発現には転写因子 Nuclear Factor I-C (NFIC) が関与していることが明らかになった。さらに、STC-1 プロモーター依存性に自殺遺伝子 uracil phosphoribosyltransferase (UPRT) を発現させた 3 種類の STC-1 発現肺がん細胞株を樹立し (PC-9-UPRT、A549-UPRT ならびに H1299-UPRT)、5-FU 感受性を *in vitro* で検証したところ、いずれの細胞株も 5-FU による殺細胞効果の亢進が認められた。同様に、PC-9-UPRT をヌードマウス皮下へ移植し、5-FU 感受性を *in vivo* で検証したところ、5-FU 投与による有意な抗腫瘍効果を認めた。興味深いことに、STC-1 非発現肺がん細胞株 LK-2 を PC-9-UPRT と混合し 5-FU 感受性を検証したところ、LK-2 は *in vitro*、*in vivo* いずれにおいても 5-FU による抗腫瘍効果が認められた。

本研究により、STC-1 が肺がん治療における新たな標的分子として有用であること、さらに、STC-1 発現肺がん細胞を標的とすることで、STC-1 発現肺がん細胞のみならず、周囲の STC-1 非発現肺がん細胞に対しても効果的な抗腫瘍効果、いわゆるバイスタンダー効果が得られる可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目

抗アポトーシス因子Stanniocalcin-1を標的とした新たな肺がん治療法に関する基礎的研究

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 呼吸器外科学分野

学籍番号 B6MD5006 氏名 阿部 皓太郎

肺がんは、わが国におけるがん死亡数全体の約 20%を占めており、予後不良ながんの一つである。肺がんは早期発見であれば外科的治療が可能であるが、進行期では薬物療法や放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われる。近年は、従来の化学療法に加え、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の開発が進み、進行期肺がん患者の予後を大きく改善させる治療法として期待されている。一方で、治療における分子標的が明らかではない肺がんも多く、大きな課題となっている。

本研究は、硬骨魚類の腎臓のスタニウス小体からカルシウム・リン恒常性維持ホルモンとして発見された Stanniocalcin-1 (STC-1) に着目している。さらに、STC-1 は様々な細胞のミトコンドリアの代謝作用に影響し、アポトーシス抵抗性を付与すること、一部の悪性腫瘍では発現が亢進していることが分かっている。本研究では、STC-1 を標的とした肺がんの新たな自殺遺伝子療法について検討した。

最初に、肺がん細胞株 8 種類中 5 種類に STC-1 の発現を認めた。また、STC-1 のプロモーター領域が第 1 エクソンの 114 bp 上流に存在すること、そして、その発現には転写因子 Nuclear Factor I-C (NFIC) が関与していることを明らかにした。次に、STC-1 プロモーター依存性に自殺遺伝子 uracil phosphoribosyltransferase (UPRT) を発現させた STC-1 発現肺がん細胞株を 3 系統樹立し (PC-9-UPRT, A549-UPRT, H1299-UPRT) た。5-FU に対する感受性の増大を *in vitro* および *in vivo* で検証したところ、いずれの細胞株も 5-FU による増殖抑制効果の亢進が認められた。さらに、STC-1 非発現肺がん細胞株 LK-2 を PC-9-UPRT と混合し、PC-9-UPRT との共存による LK-2 の 5-FU 感受性の変化を検証したところ、LK-2 は *in vitro* において 5-FU による増殖抑制効果の亢進が認められ、*in vivo* においても、腫瘍退縮効果が認められることを確認した。これは、PC-9-UPRT によるバイスタンダー効果によるものと思われた。最後に、臨床検体を用いて肺がん患者における STC-1 発現を確認したところ、興味深いことに、肺がん患者の末梢血中の STC-1 濃度は、健常者に比べて高い傾向にあることが明らかとなった。

本研究により、STC-1 が肺がん治療における新たな標的分子として有用であること、そして、肺がんにおける分子マーカーになりうる可能性が示唆された。今後、STC-1 のみならず、STC-1 シグナル下流に存在する各種シグナル伝達分子を同定することで、臨床応用への可能性が示されると予想される。以上の点から、本研究は、有用性ならびに新規性に富む優れた研究であると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。